

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3631 195 A 1**

⑤ Int. Cl. 4:
G 01 N 31/22
G 01 N 33/52
C 12 Q 1/00
C 12 Q 1/26
C 12 Q 1/28

⑳ Aktenzeichen: P 36 31 195.2
㉔ Anmeldetag: 13. 9. 86
㉕ Offenlegungstag: 19. 11. 87

Behördeneigenthum

DE 3631 195 A 1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
16.05.86 DE 36 16 620.0

㉚ Anmelder:
Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Ind., US

㉛ Vertreter:
Müller, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 5090
Leverkusen

㉞ Erfinder:
Hildenbrand, Karlheinz, Dr., 4150 Krefeld, DE;
Junkers, Günter, Dr., 5090 Leverkusen, DE;
Engelmann, Helmut, Dipl.-Ing., 5160 Leverkusen, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Teststreifen durch Imprägnieren saugfähiger Substrate

Die Erfindung betrifft ein neues Imprägnierverfahren und dessen Verwendung zur Herstellung von analytischen Testmitteln wie zum Beispiel diagnostischen Teststreifen, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Teststreifen, bei denen die Reagenzzone und die Teststreifenhaltung eine Ebene bilden, wobei zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nachweiselemente planare Trägerfolien eingesetzt werden.

DE 3631 195 A 1

Patentansprüche

1. Verfahren zum Imprägnieren von saugfähigen Substraten mit einer Imprägnierflüssigkeit, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Imprägnierung Extrudergießer oder Kaskadengießer einsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Imprägnierflüssigkeit eine Lösung, Dispersion oder Emulsion ist.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Imprägnierflüssigkeit eine Viskosität von 0,6 bis 10 mps aufweist.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Imprägnierflüssigkeit Reagenzien zum Nachweis von Analysesubstanzen enthält.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reagenzien Substanzen sind, die zu der Gruppe Enzyme, Antikörper, Antigene, Coenzyme, Enzysubstrate, Indikatoren, Netzmittel, Stabilisatoren und Puffersubstanzen gehören.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das saugfähige Substrat Papier oder ein Polymer natürlichen oder künstlichen Ursprungs ist.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das saugfähige Substrat ein mikroporöses Polymer ist.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das saugfähige Substrat Gelatine ist.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Arbeitsgang mit der Imprägnierung noch weitere Schichten aufgetragen werden.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weiteren Schichten Schutzschichten, Ausbreitungsschichten und/oder Reagenzschichten sind.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung von Teststreifen.
12. Teststreifen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit dem Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 hergestellt werden.
13. Teststreifen nach Anspruch 12, enthaltend eine oder mehrere Reagenzzonen.
14. Teststreifen nach den Ansprüchen 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reagenzzonen von hydrophoben Zonen begrenzt sind.
15. Teststreifen nach den Ansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Reagenzzone und die Trägermatrix eine gemeinsame Oberfläche bilden.
16. Verwendung der Teststreifen gemäß den Ansprüchen 12 bis 15 als Diagnoseteststreifen.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Imprägnierverfahren und dessen Verwendung zur Herstellung von analytischen Testmitteln wie zum Beispiel diagnostischen Teststreifen. Bevorzugt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Teststreifen, bei denen die Reagenzzone und die Teststreifenhalterung eine Ebene bilden, wobei zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nachweiselemente planare Trägerfolien

eingesetzt werden.

Das Imprägnieren von saugfähigen Substraten, auch Trägermatrices genannt, ist ein gängiges Verfahren, das insbesondere bei der Herstellung von Teststreifen häufig angewandt wird. Beispielsweise lassen sich Teststreifen für den diagnostischen Nachweis von Glucose dadurch herstellen, daß man saugfähige Papiere zunächst mit der organischen Lösung eines Chromogens (z. B. 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin in Aceton) und anschließend mit einer wäßrigen, gepufferten Enzymlösung (Glucoseoxidase, Peroxidase) tränkt und trocknet. Anschließend werden die imprägnierten Papiere in Testzonen geeigneter Größe gestanzt und auf Trägerfolien, die als Teststreifenhalterung fungieren, aufgeklebt.

Die Tränkprozesse werden üblicherweise nach dem Tauchverfahren durchgeführt. Hierbei wird das zu imprägnierende, saugfähige Substrat mit konstanter Geschwindigkeit durch eine Tauchschale mit der zu imprägnierenden Tränklösung transportiert und anschließend getrocknet.

Ein schwerwiegender Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß beim Imprägnieren mit mehrkomponentigen Tränklösungssystemen mit steigender Tränkdauer zunehmende Konzentrationsgradienten in der Tränklösung bzw. in der Trägermatrix entstehen, da die verschiedenen Komponenten in der Regel unterschiedlich stark vom Substrat absorbiert werden. Dadurch wird die Qualität der Teststreifen und damit die Genauigkeit der mit den Teststreifen erhaltenen Analyseergebnisse beeinträchtigt. Außerdem ist bei diesem Verfahren eine genaue Dosierung der zu imprägnierenden Flüssigkeitsmenge nicht möglich. Die aufgenommene Flüssigkeitsmenge wird vielmehr durch die Saugfähigkeit der Trägermatrix bestimmt.

Problematisch beim Tauch-Tränkverfahren ist auch eine mehrfach aufeinanderfolgende Imprägnierung derselben Trägermatrix, da durch die nachfolgende Tränkung die Komponenten der zuvor imprägnierten Reagenzien wieder extrahiert werden können, insbesondere, wenn es sich um Tränkungen aus demselben Lösungsmittel handelt.

Ein weiteres Verfahren zum Imprägnieren von saugfähigen Substraten ist das Sprühverfahren. Hierbei wird die Imprägnierflüssigkeit aus Sprühdüsen auf das sich kontinuierlich bewegende Substrat aufgesprüht und anschließend getrocknet. Hierbei können die oben erwähnten Nachteile des Tauchverfahrens zwar verhindert werden, jedoch ist man bei dieser Methode auf Flüssigkeiten niedriger Viskosität beschränkt, wodurch der Anwendungsbereich eingeengt wird.

Auch das Imprägnieren von schmalen, sehr scharf begrenzten Zonen auf eine Matrix ist nach dem Sprühverfahren problematisch.

Die Herstellung von Teststreifen für den diagnostischen Bereich erfolgt bisher dadurch, daß die mit den entsprechenden Nachweisreagenzien imprägnierten Matrices in schmale Streifen geschnitten und auf Polymerfolien, die als Teststreifenhalterung fungieren, aufgeklebt werden. Durch erneutes Schneiden in senkrechter Richtung erhält man dann die fertigen Teststreifen mit den aufgeklebten Reagenzzonen. Neben den verwendeten Klebstoffen, die häufig die Funktion der Nachweisreagenzien negativ beeinflussen, ist auch der Teststreifenaufbau für die Durchführung der Nachweisreaktion nachteilig. So kommt es bei der Applikation von Blut, das nach einer definierten Verweilzeit vom Reagenzfeld abgewischt wird, dadurch zu Komplikationen, daß einerseits Blutreste und andererseits die zum

Abwischen des Blutes verwendete Watte an den zwischen Teststreifenhalterung und aufgeklebter Reagenzzone bestehenden Kanten haften bleiben. Bei Urin-Teststreifen, bei denen sich auf einer Teststreifenhalterung in der Regel mehrere verschiedene Reagenzonen (z. B. Glucose-, pH-, Keton-, Bilirubin-, Nitrit- und Hämoglobinzone) befinden, ergeben sich die Komplikationen bei den konventionellen Systemen dadurch, daß nach dem Eintauchen in Urin Flüssigkeitsreste zwischen den aufgeklebten Reagenzonen haften bleiben. In beiden Fällen ergeben sich neben ästhetischen Nachteilen auch häufig Fehler bezüglich der Genauigkeit der Testresultate.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß das Imprägnieren von saugfähigen Substraten in einfacher Weise mit Hilfe von Extrudergießern oder Kaskadengießern durchgeführt werden kann, wobei die oben geschilderten Nachteile und Einschränkungen nicht auftreten. Es können Teststreifen ohne aufgeklebte Reagenzonen hergestellt werden. Insbesondere erlaubt die vorliegende Erfindung die Herstellung von Teststreifen, bei denen die Reagenzzone eine gemeinsame Oberfläche mit dem restlichen Teil des Teststreifens bildet.

Extrudergießer sind bekannte Systeme zum Beschichten von Folien. Das Extrusionsbeschichtungsverfahren (DOS 25 21 608) wird insbesondere zur Herstellung fotografischer Schichten eingesetzt, wobei wäßrige gelatinöse Zusammensetzungen innerhalb bestimmter Viskositätsgrenzen auf Kunststoff-Folien oder Papierträger aufgebracht werden. Die Viskosität der Beschichtungsmischung kann dabei innerhalb der Grenzen 5 bis 1000 mp s variiert werden.

Es wurde nun gefunden, daß Extrudergießer oder Kaskadengießern auch zum Imprägnieren saugfähiger Trägermatrices verwendet werden können, wobei die Viskosität der Imprägnierflüssigkeit auch deutlich niedrigere Werte besitzen kann als beim Extrusionsbeschichtungsverfahren. So können die Viskositäten der Tränklösungen bei dem erfindungsgemäßen Imprägnierverfahren im Bereich von 0,6 bis 10 mp s liegen. Bevorzugt sind Viskositätsbereiche von 0,9 bis 4 mp s.

Kaskadengießern besitzen mehrere voneinander unabhängig versorgte und regelbare Gießeinheiten. Sie werden vornehmlich zur Herstellung von mehrschichtigen Filmen in einem Arbeitsgang eingesetzt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Vorteil des Kaskadengießers darin zu sehen, daß höhere Imprägnierungsgeschwindigkeiten erreicht werden können.

Darüber hinaus kann man auch die Gießeinheiten mit unterschiedlichen Tränklösungen beschicken. Dies kann notwendig sein, wenn einzelne Substanzen, die in die Matrix eingebracht werden sollen, untereinander schlecht verträglich sind und zu unerwünschten Reaktionen neigen. Kaskadengießern haben aber auch noch den Vorteil, daß die imprägnierte Matrix in einem Arbeitsgang mit der Imprägnierung noch mit einer oder mehreren weiteren Schichten versehen werden kann.

Gemeint sind hier Schutzschichten, Ausbreitungsschichten oder weitere Reagenzschichten. So ist es z.B. möglich, die imprägnierte Matrix mit einer Schicht zu überziehen die filtrierende Eigenschaften hat, um beispielsweise die zellulären Bestandteile einer Blutprobe vom Plasma abzutrennen. Die zusätzlichen Reagenzschichten können Enzyme, Antikörper, Effektoren, Substrate, Stabilisatoren, Netzmittel usw. enthalten, die für die Nachweisreaktion wichtig sind. Mit einer geeigneten Ausgestaltung der zusätzlichen Schichten ist es auch möglich, störende Substanzen wie z.B. Ascorbinsäure

abzutrennen. Solche Schichten sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Vorteilhaft ist wie gesagt, daß die Imprägnierung schnell und ohne die bei der konventionellen Tränktechnik vorhandenen Nachteile durchgeführt werden kann und auch die Herstellung von mehrschichtigen Teststreifen in einem Arbeitsgang mit der Imprägnierung erfolgen kann.

Die Imprägnierflüssigkeit kann eine Lösung, Dispersion oder auch eine Emulsion sein. Für die Herstellung von Teststreifen enthält die Imprägnierlösung die für den Nachweis der Analysensubstanz notwendigen Reagenzien. Unter Reagenzien werden Substanzen verstanden wie Enzyme, Coenzyme, Enzymsubstrat, Aktivatoren, Inhibitoren, Effektoren, Antigene, Antikörper, Haptene, Indikatoren usw. Aber auch nicht reagierende Substanzen wie Netzmittel, Stabilisatoren oder Puffer-substanzen sind der Gruppe der Reagenzien hinzuzurechnen.

Von Bedeutung für eine gleichmäßige Imprägnierung ist das Verhältnis der Oberflächenspannungen von Imprägnierflüssigkeit und der Oberfläche der zu imprägnierenden Matrix, wobei möglichst ähnliche Werte anzustreben sind.

Beim Imprägnieren nach dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich mit Hilfe geeigneter Pumpen genaue Dosierungen einstellen. Durch Verwendung von Extrudergießern bzw. Kaskadengießern mit schmalen Schlitzten können schmale, scharf begrenzte Reaktionszonen hergestellt werden. Sollen Tränkungen bei definierten Temperaturen erfolgen, so ist dies durch Thermostatisierung des Kaskaden- bzw. des Extrudersystems ebenfalls möglich.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Teststreifen mit in die Oberfläche integrierten Reagenzonen ist die Verwendung von Extrudergießern oder Kaskadengießern mit schmalen Gießschlitzen besonders bevorzugt. So lassen sich beispielsweise Teststreifen mit einer 1 cm breiten, integrierten Reagenzzone dadurch herstellen, daß man bei Trägermatrices, wie sie beispielsweise in der DE-OS 34 07 359 beschrieben sind, in die Mitte der Matrix einen 2 cm breiten Längsstreifen mit den für die Nachweisreaktion erforderlichen Reagenzien trinkt und trocknet. Wird nun die imprägnierte Matrix durch die Mitte der getränkten Zone in Längsrichtung und anschließend quer dazu in Abständen von 5 mm geschnitten, so erhält man direkt die fertigen Teststreifen, deren Reagenzzone 1 cm lang ist, wobei der gesamte Teststreifen eine gemeinsame Oberfläche hat und die bei den konventionellen Testsystemen oben beschriebenen Nachteile beim Abwischen nicht mehr auftreten. Beim Imprägnieren mit farblosen Reagenzflüssigkeiten können zum Sichtbarmachen der Reagenzzone gegebenenfalls Farbstoffe, wie z. B. Tartrazin® in der Tränklösung, mitverwendet werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung Teststreifen, die mit dem vorgestellten Imprägnierungsverfahren hergestellt worden sind. Der erfindungsgemäße Teststreifen kann eine oder auch mehrere Reagenzonen enthalten. Enthält ein Teststreifen mehrere Reagenzonen, so sind diese normalerweise unterschiedlich, das heißt, sie enthalten Reagenzien zum Nachweis von verschiedenen Analysensubstanzen.

Um eine gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Zonen zu verhindern, kann man Bereiche zwischen den Reagenzonen mit hydrophoben Substanzen tränken oder beschichten.

Für eine solche Behandlung sind hydrophobe Sub-

stanzen wie zum Beispiel Öle, Wachse, Silikone oder Polymere geeignet.

Zum Imprägnieren nach dem erfindungsgemäßen Tränkverfahren können die für Teststreifensysteme an sich bekannten, saugfähigen Materialien wie Papier oder mikroporöse Polymerfilme eingesetzt werden. Geeignete, mikroporöse Polymermatrices sind beispielsweise Filmsysteme aus Polymerdispersionen mit Filmöffnern (EP 00 16 387), aus W/O-Dispersionen (P 34 34 822.0) oder aus koagulierten Trägermembranen (DE-OS 34 07 359). Zum Herstellen der erfindungsgemäßen Teststreifen, bei denen Reagenzzone und Teststreifenhalterung eine Ebene bilden, sind trägergestützte, mikroporöse Polymerfilme bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt sind mikroporöse, auf Polymerfolien haftende, nach dem Koagulationsverfahren hergestellte Matrix-Systeme, wie sie in der DE-OS 34 07 359 beschrieben sind.

Durch Imprägnieren dieser trägergestützten Polymermatrices nach dem oben beschriebenen Zonen-Tränkverfahren und entsprechendem Schneiden erhält man dann direkt die fertigen Teststreifen, bei denen die trägergestützte Polymer-Matrix einerseits als Teststreifenhalterung fungiert und andererseits die imprägnierte Reagenzzone enthält.

Soll beim Anwenden der erfindungsgemäßen Teststreifen das Anfassen der mikroporösen Polymermatrix verhindert werden, so können zum Imprägnieren trägergestützte Polymermatrices eingesetzt werden, die eine unbeschichtete, matrixfreie Zone enthalten. Der Aufbau derartiger Teststreifensysteme ist in der Abb. 1 näher erläutert.

Auf eine 20 cm breite Polymerfolie wird nach dem in der DE-OS 34 07 359 beschriebenen Verfahren eine 16 cm breite mikroporöse Polymermembran gegossen, wobei beidseitig ein 2 cm breiter Rand als "Handgriff" unbeschichtet bleibt. In die Mitte der porösen Polymermatrix wird nach dem erfindungsgemäßen Tränkverfahren in Längsrichtung eine 2 cm breite Reagenzzone imprägniert.

Schneidet man nun die imprägnierte Matrix durch die Mitte der getränkten Zone in Längsrichtung (s. Abb. 1, A) und anschließend die getrennten Hälften in Querrichtung in geeigneten Abständen (s. Abb. 1, B), so erhält man direkt die fertigen Teststreifen (s. Abb. 2).

Bei dem zuletzt beschriebenen und in Abb. 2 skizzierten Teststreifenaufbau liegen zwar ein Teil der Oberfläche der Teststreifenhalterung und die Oberfläche der die Reagenzzone enthaltenden Polymermatrix nicht in einer gemeinsamen Ebene, aber dadurch soll der Umfang der vorliegenden Erfindung nicht eingeschränkt werden. Wichtig ist nur, daß der mit Probenflüssigkeit in Berührung kommende bzw. zum störungsfreien Abwischen des Probenüberschusses erforderliche Teil des Teststreifens eine Ebene bildet, so daß die oben beschriebenen Nachteile konventioneller Teststreifensysteme nicht auftreten. Dazu sollte der seitlich von der Reagenzzone liegende Teil der nichtreagierenden Matrix (D in Abb. 2) mindestens 1 cm, vorzugsweise 2–5 cm betragen.

Im nichtreagierenden Teil (D) der Matrix befinden sich in der Regel keine Nachweisreagenzien. Es ist jedoch auch möglich, daß sich eine oder mehrere Komponenten des Reagenzsystems der Reagenzzone auch in diesem Matrixteil befindet, sofern bei der Applikation der zu analysierenden Probe die Nachweisreaktion ausschließlich auf die Reagenzzone (E) beschränkt bleibt.

Die zum Imprägnieren verwendeten Flüssigkeiten

bestehen aus den für die gewünschte Nachweisreaktion erforderlichen Reagenzien, die in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst sind. Zum Verbessern der Benetzbarkeit werden in der Regel noch Tenside zugefügt.

Eine Tränklösung für den Glucosenachweis enthält beispielsweise die im ersten Beispiel beschriebenen Komponenten.

Für den Nachweis von Ketonen wird eine Tränklösung aus Natriumnitroprussid, Magnesiumsulfat und Phosphatpuffer verwendet. Der Bilirubin-Nachweis kann beispielsweise mit Hilfe einer Tränklösung aus 2,5-Dichlorphenyldiazoniumsalz in 0.1 n Salzsäure erfolgen.

Nach dem erfindungsgemäßen Tränkverfahren kann eine Trägermatrix auch mehrfach nacheinander imprägniert werden. Hierbei werden die Komponenten der zuvor erfolgten Tränkungen nicht extrahiert.

Es können auch weitere Hilfsmittel wie z. B. wasserlösliche Polymere in der Tränkflüssigkeit enthalten sein. Derartige Zusätze sind vor allem dann von Interesse, wenn bei Mehrfachtränkungen die Reagenzien der einzelnen Imprägnierungen innerhalb der Matrix separiert bleiben sollen. Beispielsweise kann auf diese Art der eigentlich gewünschten Nachweisreaktion eine andere Reaktion vorgelagert werden, bei der Störkomponenten eliminiert werden sollen.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich in hervorragender Weise auch zur Herstellung von Teststreifen, die mehrere verschiedene Reagenzonen auf einem Träger enthalten. Verwendet man für die Imprägnierung Extrudergieß- oder Kaskadengieß- mit parallel nebeneinanderliegenden schmalen Schlitzen, die mit den verschiedenen Reagenzflüssigkeiten gespeist werden, so kann man derartige Nachweissysteme in einem einzigen Arbeitsgang herstellen. Die zwischen den Reagenzonen liegenden, nicht reagierenden Matrixbereiche können ebenfalls behandelt, beispielsweise mit entsprechenden Tränklösungen, hydrophobiert werden.

Ohne den Umfang der vorliegenden Erfindung einzuschränken, soll in einigen Beispielen das Verfahren zum Herstellen der erfindungsgemäßen Nachweislelemente näher beschrieben werden.

Beispiel 1

Nach der in der DE-OS 34 07 359 beschriebenen Methode wurde eine 20 cm breite, auf einer Polyethylenterephthalat-Folie haftende, mikroporöse Polyurethanmatrix nach dem Koagulationsverfahren hergestellt.

Es wurde eine Polyurethan-Gießlösung folgender Zusammensetzung verwendet:

13,73 g	Polyurethan (Desmopan 150 S, Fa. Bayer AG)
66,37 g	Dimethylformamid (DMF)
7,24 g	Polyurethandispersion (Desmoderm, 28% in DMF/Wasser, Fa. Bayer AG)
0,07 g	Natriumdioctylsulfosuccinat
11,01 g	Titandioxid

Diese Polymermatrix wurde mit einem Reagenzsystem für den Glucosenachweis imprägniert.

Zum Tränken wurde die Polymermatrix auf einer kontinuierlichen Bandanlage zunächst an einem Extrudergieß- vorbeitransportiert und anschließend durch eine Trockenzone gefahren.

Während der Imprägnierung mit der unten angegebenen Tränklösung wurden folgende Geräteparameter eingehalten:

Transportgeschwindigkeit der Bandanlage: 10 m/min
Bedingungen in der Trockenzone: Warmluft, 50°C, 2,5 min
Dosierung der Tränklösung am Extrudergießer: 20 ml/min

Tränklösung:

4 Aminoantipyrin	1 mmol/l
3,5-Dichlor-2-hydroxybenzol-sulfonsäure Na-Salz	10 mmol/l
Saponin	100 mg/l
Glucoseoxidase	40 KU/l
Peroxidase	5 KU/l

in Phosphatpuffer (sek. Phosphat, prim. Phosphat) pH 5,5.

Zum Tränken wurde ein Extrudergießer mit einer Schlitzbreite von 2 cm eingesetzt, wodurch eine scharf begrenzte, 2 cm breite Tränkzone erhalten wurde, die genau als Mittelstreifen in die Trägermatrix appliziert wurde.

Zum Herstellen der endgültigen Teststreifen wurde die imprägnierte Matrix zunächst durch die Mitte der getränkten Zone in Längsrichtung und anschließend quer dazu in 5 mm parallelen Abständen zugeschnitten. Dabei wurden direkt die erfindungsgemäßen Teststreifen erhalten, wobei die Teststreifenhalterung und die durch das Tränken 1 cm breite integrierte Reagenzzone eine Ebene darstellten.

Die auf das Reagenzfeld aufgegebenen Probeflüssigkeiten (Blut mit unterschiedlichen Glucose-Gehalten), konnten im Vergleich zu konventionellen Teststreifensystemen besonders vorteilhaft abgewischt werden. Entsprechend den zunehmenden Glucosegehalten konnten abgestufte Farbintensitäten beobachtet werden.

Beispiel 2

Aus einer Gießlösung folgender Zusammensetzung wurde eine 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin enthaltende Polyurethan-Matrix hergestellt:

13,73 g	Polyurethan (Desmopan 150 S, Fa. Bayer AG)
66,37 g	Dimethylformamid (DMF)
7,24 g	Polyurethandispersion (Desmoderm, 28% in DMF/Wasser, Fa. Bayer AG)
0,07 g	Natriumdioctylsulfosuccinat
0,79 g	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
11,01 g	Titandioxid

Mit Hilfe dieser Gieß-Lösung wurde in Analogie zu Beispiel 1 auf einer 20 cm breiten Polyethylenterephthalatfolie eine 16 cm breite mikroporöse Polyurethanmatrix hergestellt (s. Abb. 1).

Die restliche, für den Glucosenachweis erforderlichen Nachweisreagenzien wurden in Analogie zu Beispiel 1 mit Hilfe folgender Tränklösung als 2 cm breiter Mittelstreifen imprägniert:

150 KU	Glucoseoxidase
150 KU	Peroxidase
0,2 g	Triton X 100
in 100 ml	0,1 m Citratpuffer.

Die getränkte Matrix wurde in Analogie zu Beispiel 1 zugeschnitten, wobei direkt die fertigen Teststreifen mit dem in Abb. 2 dargestellten Aufbau erhalten wurden.

Beispiel 3

Teststreifen für Nitrit: Als saugfähiges Substrat wurde die Polyurethan-Matrix aus Beispiel 1 verwendet.

Tränklösung:

Sulfanilamid	2,0 g
α -Naphthylamin	1,2 g
Weinsäure	25,0 g
Triton X-100	2,0 g
Methanol, ad	1000 ml

Tränk-Bedingungen: analog Beispiel 1

Bei der Applikation von nitrithaltigen Lösungen ergeben sich rote Färbungen, deren Intensität entsprechend der Nitrit-Konzentration zunimmt.

Beispiel 4

Teststreifen für Urobilinogen: Als saugfähiges Substrat wurde die Polyurethan-Matrix aus Beispiel 1 verwendet.

Tränklösung:

4-Cyclohexylaminobenzaldehyd	1,0 g
Oxalsäure	200,0 g
Triton X-100	2,0 g
Methanol, ad	1000 ml

Werden diese Teststreifen in urobilinogenhaltigen Urin getaucht, so entsteht eine völlig gleichmäßige rote Verfärbung des Testbezirktes, die eine reproduzierbare halbquantitative Bestimmung des Urobilinogens gestattet.

Beispiel 5

Teststreifen für pH-Wert: Als saugfähiges Substrat diente die Polyurethan-Matrix aus Beispiel 1.

Tränklösung:

Methyl-Rot	13 mg
Bromethylmolblau	250 mg
Triton X-100	200 mg
Methanol, ad	1000 ml

Tränk-Bedingungen: analog Beispiel 1

Testergebnisse mit den Teststreifen

pH-Testlösung	Farbe des Teststreifens
9,4	gelb
11,0	blau/grün
12,0	blau

3631195

Nummer:

36 31 195

Int. Cl.4:

G 01 N 31/22

Anmeldetag:

13. September 1986

Offenlegungstag:

19. November 1987

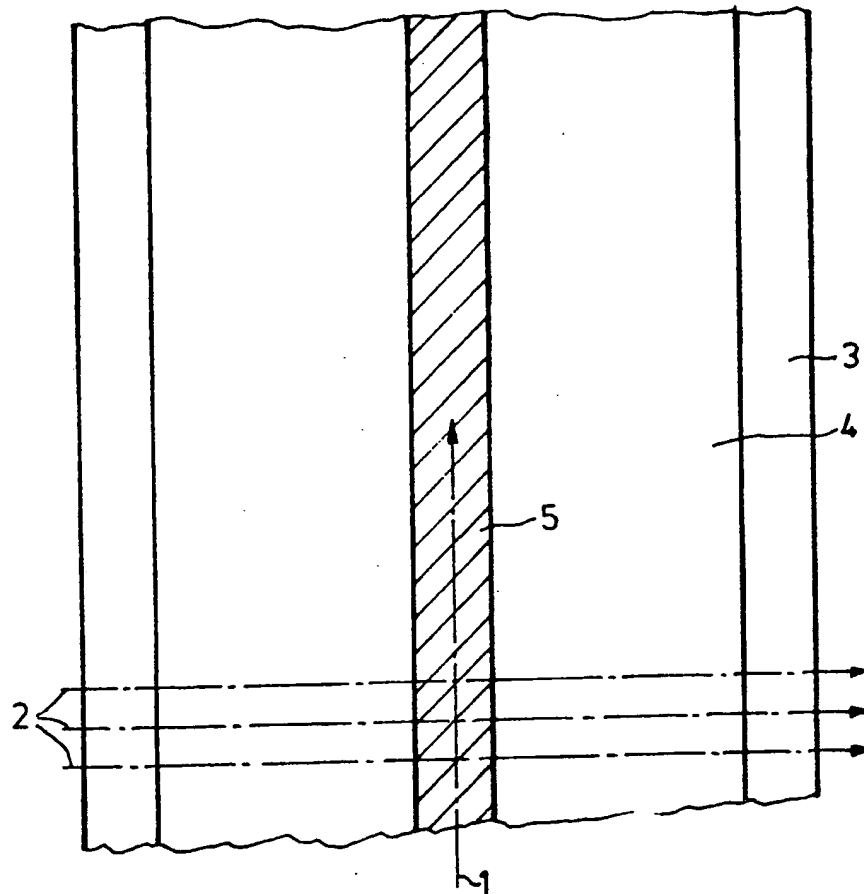


FIG. 1

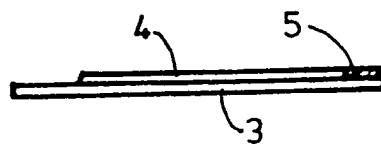


FIG. 2